

Багаторічний досвід використання Фурамагу в лікуванні та профілактиці запальних захворювань сечових шляхів

Довбиш М. А., Беруненко О. І., Довбиш І. М., Дюдюн С. А.,
Підгайний Ю. Л., Губарь А. О., Міщенко О. М.

Запорізький державний медичний університет

Міська клінічна лікарня екстремальної та швидкої медичної допомоги, Запоріжжя

МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФУРАМАГА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Довбыш М. А., Беруненко А. И., Довбыш И. М., Дюдюн С. А., Подгайный Ю. Л., Губарь А. А., Мищенко Е. М.

Изучалась чувствительность микрофлоры к Фурамагу после восьмилетнего использования в урологии у 1525 больных с острым и хроническим пиелонефритом. Проводились исследования крови и мочи, использовались ультразвуковые, рентгенологические методы обследования. Микробиологическое исследование мочи с определением чувствительности флоры к антибиотикам и Фурамагу проводилось на 1-е, 7-е сутки и после лечения. Установлено, что чувствительность кишечной палочки к Фурамагу через 8 лет снизилась с 83 до 70,7 %, протей и синегнойная палочка приобрели резистентность в 100 % случаев. Снижение чувствительности грамположительной микрофлоры менее значительное. Наибольшую чувствительность сохранил сапрофитный стафилококк (88 %), а наибольшую резистентность приобрел энтеробактер (71 %). В результате снижения чувствительности бактерий к Фурамагу эффективность лечения уменьшилась на 12,6 %, но сохраняется высокая эффективность терапии в 80,2 % случаев.

LONG-TERM EXPERIENCE ON FURAMAG USE IN TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF URINARY TRACT INFLAMMATORY DISEASES

Dovbysh M. A., Berunenko O. I., Dovbysh I. M., Dudun S. A., Pidgayniy Yu. L., Gubar A. O., Mischenko O. M.

The microflora's Furamag susceptibility has been under investigation after 8-year use in urology on 1525 patients suffering acute and chronic pyelonephritis. The blood and urine analyses have been carried out, the ultrasonic and x-ray investigative techniques have been used. Microbiological urine analysis for the microflora's antibiotics and Furamag susceptibility has been carried out on 1st, 7th days and after treatment. It has been found that the E. Coli susceptibility to Furamag after 8 years has reduced from 83 to 70,7%, Proteus and Pseudomonas aeruginosa have acquired resistance in 100 % of cases. The reduction of gram-positive bacteria susceptibility is less significant. Staph. Saprof has kept the most susceptibility (88 %) and Enterobacter has acquired the most resistance (71,0 %). As a result of lowering the bacteria's Furamag susceptibility, the treatment effectiveness has lowered by 12,6 %, but the therapy effectiveness has remained in 80,2% of cases.

Запальні захворювання сечових шляхів постійно посідають провідне місце серед інфекційних захворювань населення [2, 6]. Надії на зменшення частоти запальних захворювань нирок та сечових шляхів завдяки збільшенню кількості протизапальних препаратів по різних причинах не виправдовуються [1, 3, 4, 8]; однією з них є виникнення резистентних штамів бактерій до існуючих антибактеріальних препаратів [1, 2, 9, 10, 11]. Відомо, що збільшення

терміну використання антибактеріальних препаратів призводить до зростання числа резистентних штамів мікроорганізмів [1, 4, 6, 7, 11]. Зменшення швидкості розвитку резистентності у бактерій до антибактеріальних препаратів є постійним завданням практичної медицини.

В урологічному відділенні Клінічної лікарні екстремальної медицини та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя з 2002 р. на протязі 7 років застосовується Фурамаг. У його складі

є фурагін та магнію карбонат основний у співвідношенні 1:1, що дозволило Фурамагу набутися інших фармакологічних властивостей, ніж фурагін розчинний. Завдяки цьому Фурамаг став стійким до кислого середовища шлунку, всмоктується у дистальній частині тонкої кишки шляхом пасивної дифузії і не інактивується. Це збільшило в три рази біологічну доступність препарату порівняно з фурагіном. 85 % Фурамагу виводиться шляхом каналцевої секреції, завдяки чому збільшується його ефективність при пієлонефритах. Препарат не змінює кислотність сечі, що не дає змогу бактеріям швидко збільшувати резистентність до препарату, і таким чином зберігається широкий спектр протибактеріальної дії як на грампозитивні, так і на грамнегативні мікроорганізми. На грамнегативні бактерії фурамаг діє значно швидше, ніж антибіотики, а відносно стафілококів – сильніше за всі нітрофурани. Пероральний прийом Фурамагу, згідно з даними розробників препарату, забезпечує високу його концентрацію в сироватці крові; вона досягає через 4 години 12,8 мкг/мл та через 12 годин – 3,2 мкг/мл. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) для стафілококів, кишкової палички, *Aerobacter aerogenes*, *Proteus rettgeri et morgani* дорівнюється 0,3-11 мкг/мл. Найбільш висока МІК фурамагу для *Proteus vulgaris et mirabilis* сягає 25-66 мкг/мл. Особливо важливим є те, що досягається висока концентрація Фурамагу в лімфі (бактеріолімфія) та лімфатичних вузлах, в які при пієлонефритах бактерії мігрують у 50-75 % випадків [5].

Мета дослідження: вивчити характер змін чутливості до Фурамагу найбільш поширених штамів мікроорганізмів в урологічних хворих після восьмирічного його використання.

Матеріал та методи. Під доглядом було 1525 хворих (850 чоловіків та 675 жінок), які були госпіталізовані в урологічне відділення; серед них спостерігався:

- вторинний гострий пієлонефрит (ГП), який виник внаслідок сечокам'яної хвороби та різних вад сечових шляхів, – у 416 хворих;
- первинний ГП – у 50 хворих;
- напад ниркової кольки (НК) – у 430 хворих;
- хронічний пієлонефрит (ХП) – у 410 хворих;
- посттравматичний пієлонефрит – у 85 хворих;
- гострий хронічний цистит та його загострення – у 134 хворих.

У залежності від віку хворі розподілялись таким чином:

- до 20 років було 225 хворих;
- 20-44 роки – 290 хворих;
- 45-59 – 472;
- 60-74 – 413;
- більше 75 років – 125 хворих.

Під спостереженням знаходилось:

- у 2002 р. – 145 хворих;
- у 2003 – 190;
- у 2004 – 210,
- у 2005 – 200,
- у 2006 – 180,
- у 2007 – 190,
- у 2008 – 210
- у 2009 р. – 200 хворих.

Пацієнти з гострим та хронічним вторинним і первинним пієлонефритом, посттравматичним пієлонефритом, циститом отримували антибіотики згідно чутливості мікрофлори:

- цефтріаксон – по 1,0 г два рази на добу протягом 7 днів;
- цефтазидим – по 1,0 г два рази на добу протягом 7 днів;
- Офло – по 100 мг 2 рази на добу 7-10 діб.

Усі хворі разом з базовою терапією отримували Фурамаг – по 0,05 г три рази на добу протягом 10 діб, а пацієнти з нападом НК отримували Фурамаг для попередження розвитку пієлонефриту.

Застосовувались загальноклінічні методи дослідження сечі та крові, біохімічні, рентгенологічні, ультразвукові методи обстеження. Мікробіологічне дослідження сечі з визначенням ступеня бактеріурії та чутливості мікрофлори до Фурамагу та антибіотиків виконували під час госпіталізації хворих, через 7 діб та після лікування.

Результати лікування оцінювали як добрі, задовільні та незадовільні; результати вважались:

- а) добрими:
 - при 4-5 лейкоцитах у полі зору в загальному аналізі сечі;
 - до 2 тис. лейкоцитів у 1 мл сечі (проба за Нечипоренко);
 - до 10 тис. бактерій у 1 мл сечі (сумнівна бактеріурія);
- б) задовільними:
 - до 25 лейкоцитів у полі зору в загальному аналізі сечі;
 - до 10 тис. лейкоцитів у 1 мл сечі (проба за Нечипоренко);
 - до 50 тис. бактерій у 1 мл сечі (критична бактеріурія);
- в) незадовільними:

- при 25 лейкоцитах і більше в загальному аналізі сечі,
- більше 25 тис. лейкоцитів у 1 мл сечі (проба за Нечипоренко);
- при патологічній бактеріурії (100 тис. і більше бактерій у 1 мл сечі).

Результати дослідження та їх обговорення. При спостереженні за хворими виявилось, що при засівах сечі 1525 пацієнтів висіювалась (Табл. 1):

- грамнегативна мікрофлора – у 1134 випадках (74,4 %);
- грампозитивна флора – у 391 випадку (25,6 %).

Таблиця 1 - Характер чутливості мікрофлори до Фурамагу при запальних захворюваннях сечових шляхів

Вид флори	Чутливість	Роки				
		2002	2006	2007	2008	2009
<i>E. coli</i>	Чутливі	83	81,0	75,1	61,7	70,7
	Малочутливі	17	13,7	8,3	15,0	16,4
	Резистентні	2,0	10,0	16,6	23,3	12,9
<i>Ps.aerogenosa</i>	Чутливі	31	0	0	0	0
	Малочутливі	19,0	0	0	0	0
	Резистентні	50,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<i>Kl. pneumonia</i>	Чутливі	57	32,1	17,1	10,3	13,5
	Малочутливі	29,0	26,2	14,6	12,1	9,5
	Резистентні	14,0	20,0	68,3	77,6	77,0
<i>Proteus</i>	Чутливі	0	0	0	0	4,4
	Малочутливі	0	0	0	0	6,7
	Резистентні	100,0	100,0	100,0	90,9	88,9
<i>Ent. fecalis</i>	Чутливі	88	80,0	70,0	65,0	58,0
	Малочутливі	12,0	12,2	11,8	10,4	10,2
	Резистентні	0	4,2	5,2	6,2	6,2
<i>Staf. saprof.</i>	Чутливі	97,4	97,3	96,0	93,0	88,0
	Малочутливі	20,0	20,3	19,3	18,2	17,2
	Резистентні	0	2,7	3,0	3,1	3,2
<i>Staf. aureus</i>	Чутливі	94,0	92,5	100	90,0	95,0
	Малочутливі	3,0	2,9	2,0	2,0	1,8
	Резистентні	4,0	4,6	4,6	4,8	5,2
<i>Streptococcus</i>	Чутливі	67	62,0	60,0	60,3	58,0
	Малочутливі	3,0	2,8	2,1	2,0	1,9
	Резистентні	33	34,2	36,2	37,2	38,6
<i>Enterobacter</i>	Чутливі	56,2	46,9	24,3	20,6	18,6
	Малочутливі	15,2	13,7	15,1	6,7	10,4
	Резистентні	29,4	39,4	60,3	73,3	71,0
<i>Citrobacter</i>	Чутливі	70,2	68,0	66,7	65,2	50,1
	Малочутливі	2,1	2,0	2,0	1,9	33,3
	Резистентні	25,0	26,4	33,3	34,2	16,7
<i>Enterococcus</i>	Чутливі	75,5	73,7	74,3	79,2	72,7
	Малочутливі	12,2	10,1	9,6	6,8	14,3
	Резистентні	14,1	16,2	16,1	14,0	13,0

Найбільш частим представником серед грамнегативної флори була *E. coli*, яка висіювалась із сечі у 334 (29,5 %) пацієнтів. Із грампозитивних мікроорганізмів частіш за все виявлявся фекальний ентерокок, який спостерігався у 281 випадку (71,9 %).

Чутливість *E. Coli* до Фурамагу на початку його застосування у 2002 р. сягала 83 %. На протязі 8 років використання препарату вона щорічно зменшувалась на 1,5 % і в 2009 р. чутливість кишкової палички до Фурамагу зменшилась у 1,2 разу, спостерігаючись у 70,7 % випадків. Кількість малочутливих штамів *E. Coli* практично залишилась на тому ж рівні і в

2009 р. спостерігалась у 16,4 % випадків. За термін спостереження зросла кількість резистентних штамів кишкової палички до Фурамагу: якщо в 2002 р. резистентні форми кишкової палички виявлялись лише у 2 % хворих, то в 2009 р. вони були у 12,9 % хворих.

Суттєві зміни чутливості виникли у *Kl. Pneumonia*; її чутливість щорічно зменшувалась на 5,4 %. У 2002 р. в урологічних хворих виявлялось 57 % штамів клебсієли, чутливих до Фурамагу. Через 8 років чутливість бактерій зменшилась у 4,2 разу і спостерігалась лише у 13,5 % випадків. Одночасно зменшилась кількість малочутливих штамів – з 29 % до 9,5 %.

Частота резистентних штамів клебсієли зросла з 14 % випадків у 2002 р. до 77 % у 2009 р.

На початку використання Фурамагу в урологічній практиці чутливість синє-гнійної палички спостерігалась у 31 % випадків та малочутливими були 19 % штамів. Через 7 років в 2009 р. практично всі штами *Ps. aerogenosa* та протея стали резистентними до препарату.

Серед представників грампозитивної мікрофлори чутливих штамів бактерій до Фурамагу збереглося значно більше (Табл. 1):

- частота високої чутливості у фекального ентерокока зменшилась з 88 % у 2002 р. лише до 58 % у 2009 р.;

- сапрофітний стафілокок та *S. aureus* мали чутливість, відповідно, у 97,4 % і 94 % випадків на початку застосування Фурамагу; через 8 років його використання зберегли високу чутливість 88 % та 95 % штамів бактерій, відповідно;

- стрептокок майже не змінив свою чутливість: у 2002 р. він був чутливим у 67 % випадків, а в 2009 р. частота чутливості сягала 58 %.

Значно зменшилась частота чутливості до Фурамагу ентеробактера. Так, якщо вісім років назад у 56,2 % випадків ентеробактер був чутливим до Фурамагу, то у 2009 р. його чутливість зменшилась у 3 рази і спостерігалась у 18,6 % пацієнтів з одночасним зростанням кількості резистентних штамів бактерій у 74,2 % випадків.

Навпаки, цитробактер та ентерококи, які були чутливими до Фурамагу, відповідно, у 70,2 % та 75,5 % випадків, через 8 років майже не змінили свою чутливість, яка спостерігалась у 50,1 % та у 72,7 % випадків. Частота резистентних штамів ентерококів змінилась несуттєво і сягала 13,0 % у 2009 р. У 2002 р. висіювалось 25 % резистентних штамів цитробактер, а у 2009 р. – 16,7 %.

Отже, чутливість грамнегативної флори до Фурамагу за 8 років його використання суттєво зменшилась. У кишкової палички та клебсієли вона, відповідно, складає 70,7 % та 13,5 % випадків, а всі форми синє-гнійної палички набули резистентність до Фурамагу. Найбільш високу чутливість зберегли грампозитивні штами мікрофлори.

Однак, незважаючи на зменшення кількості чутливих штамів мікрофлори до Фурамагу в сечі хворих на запальні процеси сечових шляхів, при клінічному його застосуванні спостерігається висока ефективність лікування. Так, при призначенні Фурамагу з профілактичною метою 430 пацієнтам з нападом НК, у 301 випадку (70 %) кількість:

- лейкоцитів у периферичній крові швидко нормалізувалась і сягала $8,1 \pm 0,8$;

- паличкоядерних нейтрофілів – $4,1 \pm 0,1$.

При дослідженні загального аналізу сечі в

цій же групі пацієнтів:

- лейкоцитурія була відсутня у 297 (69 %) пацієнтів;

- збільшення кількості лейкоцитів до 25 у полі зору спостерігалась у 108 (25 %) пацієнтів;

- кількість лейкоцитів понад 25 у полі зору спостерігалась у 25 (6 %) пацієнтів.

У пробі за Нечипоренко:

- прихована лейкоцитурія не виявлялась у 292 (68 %) пацієнтів;

- до 10 тис. лейкоцитів у 1 мл сечі спостерігалось у 77 (18 %) пацієнтів;

- більше 25 лейкоцитів у 1 мл сечі спостерігалось у 61 пацієнта (14 %).

У 352 випадках (82 %) бактеріурія була сумнівною і не перевищувала 10 тис. бактерій у 1 мл сечі. На рівні критичної бактеріурія виявлялась у 77 випадках (18 %). Патологічної бактеріурії серед хворих цієї групи не виявлялось.

Із 456 хворих на ГП після лікування з використанням Фурамагу:

- у 287 (63 %) хворих кількість лейкоцитів та паличкоядерних нейтрофілів у крові помірно перевищувала нормальні величини і досягала, відповідно, $7,8 \pm 1,0$ (донори – $5,1 \pm 0,3$) та $6,1 \pm 0,8$ (донори – $4,1 \pm 0,1$);

- у 169 (37 %) хворих показники наближались до показників у донорів.

У загальному аналізі сечі серед хворих на ГП:

- кількість лейкоцитів була в нормі у 310 випадках (68 %);

- до 25 лейкоцитів – у 82 випадках (15,4 %);

- більше 25 лейкоцитів – у 64 випадках (14 %).

У пробі за Нечипоренко:

- нормалізація сечі спостерігалась у 283 (62 %) пацієнтів;

- збільшення лейкоцитів до 10 тис. в 1 мл виявлялось у 91 пацієнта (20 %);

- більше 25 тис. лейкоцитів виявлялось у 82 (18 %) пацієнтів.

Стерильною сеча стала у 260 (57 %) хворих на ГП, критичною вона спостерігалась у 132 (29 %) хворих і патологічною – у 64 (14 %) хворих.

При розгляді результатів лікування хворих на ХП було виявлено, що серед 410 хворих після закінчення лікування фурамагом кількості лейкоцитів та паличко-ядерних нейтрофілів у крові нормалізувались і рівнялись, відповідно, $6,8 \pm 0,3$ та $5,2 \pm 0,2$.

У загальному аналізі сечі серед хворих на ХП:

- кількість лейкоцитів стала нормальною у 217 (53 %) хворих;

- до 25 лейкоцитів у полі зору виявилось у 94 (23 %);

- більше 25 лейкоцитів у полі зору – у 99

(24 %) хворих.

У пробі за Нечипоренко:

- відхилені від норми не було у 180 (44 %) хворих;

- до 10 тис. лейкоцитів було у 107 (26 %);

- більше 25 тис. лейкоцитів – у 123 (30 %) хворих.

Асептична сеча стала у 192 (47 %) хворих, критична бактеріурія виявлена у 123 (28 %) та у 95 (23 %) хворих вона залишилась патологічною.

Внаслідок лікування (Табл. 2) відмічається зменшення кількості „добрих“ та „задовільних“ результатів з 92,8 % у 2002 р. до 80,2 % у 2009 р., що свідчить про незначне зменшення ефективності лікування у зв'язку зі зменшенням чутливості мікрофлори до Фурамагу.

Таблиця 2 – Оцінка клінічної ефективності застосування Фурамагу в лікуванні хворих

Резуль- тат	Добрий		Задовіль- ний		Незадовіль- ний	
	Роки					
	2002	2009	2002	2009	2002	2009
	%%					
ГП	69,2	61,2	20,8	19,8	10,0	19,0
ХП	52	48	40	32	8	20
НК	81,3	69,3	15,1	10,2	4,6	20,5
РАЗОМ	67,5	59,5	25,3	20,7	7,5	19,8

ЛІТЕРАТУРА

1. Березняков И. Г. Инфекции и антибиотики. - 2008. - 448 с.
2. Возианов А. Ф., Дранник Г. Н., Петровская И. И. Острый пиелонефрит и состояние иммунитета // Врачебное дело. - 1991. - № 4. - С. 26-29.
3. Геев Ю. В., Роцин Ю. В., Резников Д. Б., Саркисян Г. Р. Опыт лечения обструкции верхних мочевых путей у урологических больных / Мат. науч. трудов VII Международного конгресса урологов / Под ред. А. С. Переверзева. - Харьков, 1999. - С. 175-177.
4. Довбиш М. А. Застосування фурамагу для лікування та профілактики інфекцій верхніх сечових шляхів // Дерматология. Косметология. Сексопатология. - 2002. - № 1-2. - С. 220-223.
5. Довбиш М. А. Непряме ендолимфатичне введення антибіотиків в проблемі лікування гострих піелонефритів (клініко-експериментальне дослідження). - Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - К., 1993 - 23 с.

Проведені дослідження свідчать, що ефективність застосування Фурамагу на протязі 2002-2009 рр. для профілактики та лікування піелонефритів зменшилась на 12,6 %, але продовжує зберігати високу ефективність у 80,2 % випадків. При гострих піелонефритах добрими та задовільними результати виявились у 80 % випадків, при хронічному піелонефриті – у 75 % та при нападах НК для профілактики піелонефриту – у 79,5% випадків.

Висновки

1. У 70,7 % хворих при інфекціях верхніх сечових шляхів кишкова паличка чутлива до фурамагу, а синє-гнійна паличка набула резистентності у 100 % випадків.

2. Серед грампозитивної мікрофлори найбільшу чутливість (88 %) має сапрофітний стафілокок, а найбільшу резистентність – ентеробактер (71,0 %).

3. Ефективність лікування Фурамагом за 8 років використання для профілактики та лікування піелонефритів зменшилась на 12,8 %, але продовжує зберігати високу ефективність у 80,2 % випадків. При гострих піелонефритах „добрими“ та „задовільними“ результати виявились у 80 % випадків, при хронічному піелонефриті – у 75 % та при нападах НК – у 79,5 % випадків.

6. Лоран О. Б. Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы: Учебное пособие для врачей. - 2008. - 245 с.
7. Люлько А. В. Пиелонефрит. - К.: Здоровье, 1989. - 224 с.
8. Руководство по урологии / Под ред. Н. А. Лопаткина. - Т. 2. - М.: Медицина, 1998. - С. 693-760.
9. Справочник по антимикробной терапии / И. В. Андреева, А. В. Беденков, А. В. Веселов, Д. В. Галкин. - К.: ТОВ „Доктор-Медиа“, 2009. - 372 с.
10. Greenwell D., Petersen J., Kulvick A. et al. Urinary secretory immunoglobulin A and free secretory component in pyelonephritis // Am. J. Kidney Dis. - 2005. - Vol. 4. - P. 590-594.
11. Perlmutter A., Miller L., Trimble L. et al. Toradol, an inside used for renal colic, decreases renal perfusion and ureteral pressure in a canine model of unilateral obstruction // Am. J. Urol. - 2003. - Vol. 149. - P. 926-930.